

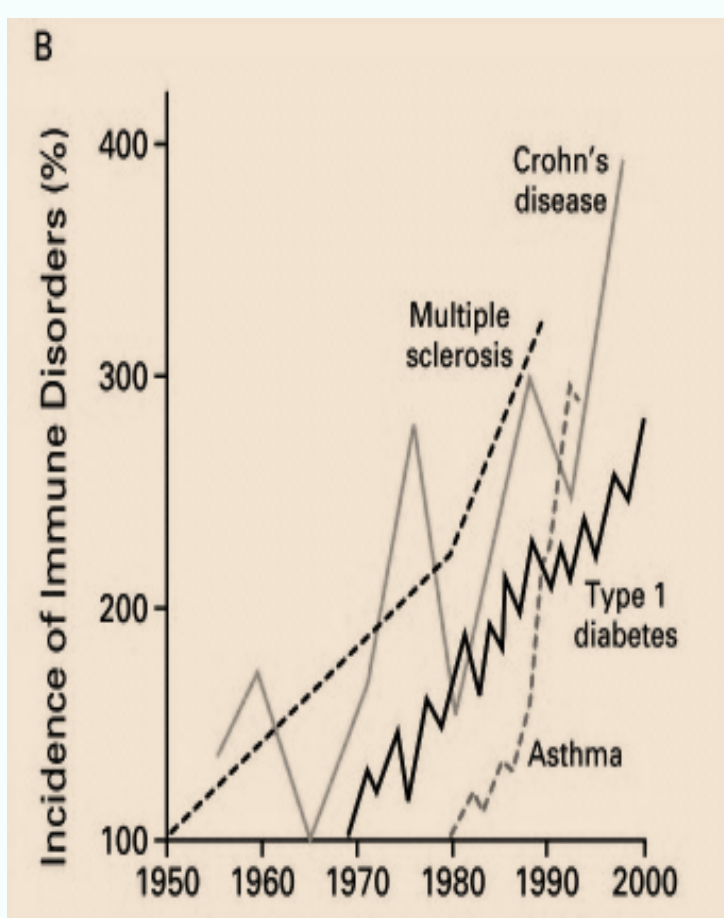


Parásitos e inmunomodulación: Uso terapéutico de helmintos y derivados en enfermedades autoinmunes

Marta Bertrán Pérez-Hickman
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

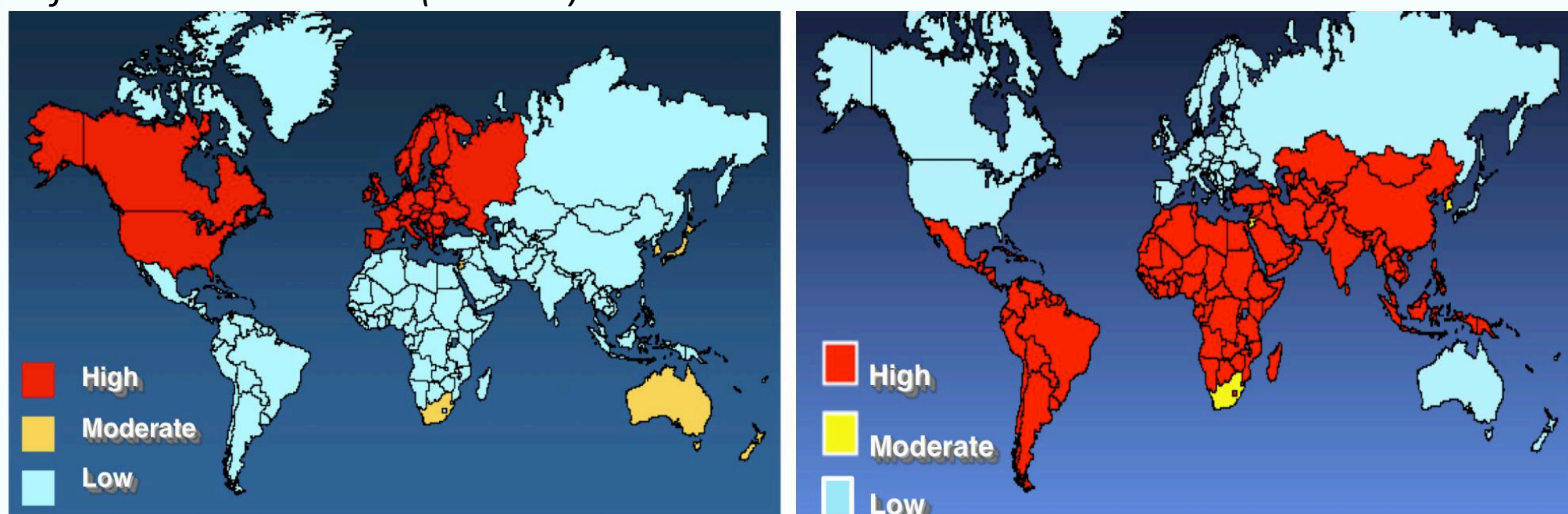
Aumento de enfermedades autoinmunes:



- Ritmo inexplicable a nivel genético
- ¿Cuándo? Segunda mitad siglo XX
- ¿Dónde?
 - Industrialización
 - Países desarrollados ≠ Países subdesarrollados
 - Estudios con hijos de inmigrantes de países de menor a mayor industrialización
- ¿Qué diferencia hay? Infecciones helmínticas

Incidenia de enfermedades autoinmunes²

Mapa mundial de incidencia de enfermedades autoinmunes (izquierda) e incidencia de infecciones helmínticas (derecha)¹⁰



Teorías

- ❖ **Hipótesis de la higiene**, Strachman 1989: Familias de menor tamaño (menos exposición a patógenos → más incidencia de alergias)
- ❖ **Hipótesis de la higiene relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**: Higiene extrema en infancia aumenta la predisposición a padecer EII en la edad adulta
- ❖ **Mecanismo de los Viejos Amigos**: microbiota

↑ Calidad de vida + urbanización ∞ ↓ incidencia parasitosis
↑ enfermedades inflamatorias y autoinmunes

Programa de erradicación de malaria (Cerdeña) → ↓ incidencia esclerosis múltiple	Pacientes con esclerosis múltiple infectados con helmintos → Empeoramiento tras tratamiento antihelmíntico
Casos	
Marcador de infección por filarias mayor en individuos no diabéticos (DM1) (India)	Paciente con colitis ulcerosa se autoinfecta con <i>T. trichiura</i> y muestra mejoría

Objetivos y metodología

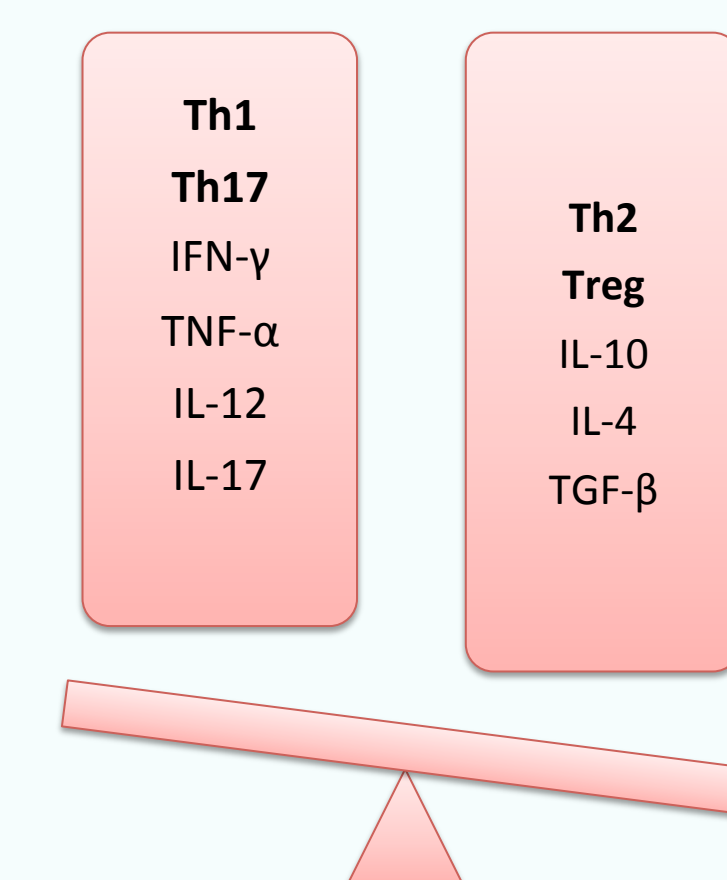
- Revisión bibliográfica utilizando como bases de datos PubMed y SciDirect. Palabras de búsqueda: "Helminths" o "Parasite infections" + "Autoimmunity diseases" / "Helminth Therapy" / "IBD" "Crohn Disease" / "Multiple Sclerosis"
- Relación entre parásitos y enfermedades autoinmunes
- Explicar el mecanismo de inmunomodulación
- Terapias helmínticas en enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple
- Los resultados son un resumen de los estudios realizados hasta el momento.

Bibliografía

- Afifi MA, Jiman-Fatani AA, El Saadany S, Fouad MA. Parasites-allergy paradox: Disease mediators or therapeutic modulators. J Microsc Ultrastruct [Internet]. 2015 Jun;3(2):53–61.
- Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. 2002;347(12):911–20.
- Bashi T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. Autoimmun Rev [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;14(2):98–104.
- Elliott DE, Summers RW, Weinstock J V. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. Int J Parasitol. 2007;37:457–64.
- Fleming JO. Helminths and multiple sclerosis: Will old friends give us new treatments for MS? J Neuroimmunol. 2011;233:3–5
- Fleming JO. Helminth therapy and multiple sclerosis. Int J Parasitol [Internet]. 2013;43(3-4):259–74.
- Harnett W. Secretory products of helminth parasites as immunomodulators. Mol Biochem Parasitol [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;195(2):1–7
- McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators. Int J Parasitol [Internet]. 2013;43(3-4):301–10.
- Khan AR, Fallon PG. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. Int J Parasitol [Internet]. 2013;43(3-4):293–9.
- The University of Edinburgh. Edinburgh Infectious Diseases takes on worm hunting at the Edinburgh Science Festival [Internet]. 2014.

Resultados y discusión

Hiperreactividad Th1/Th17

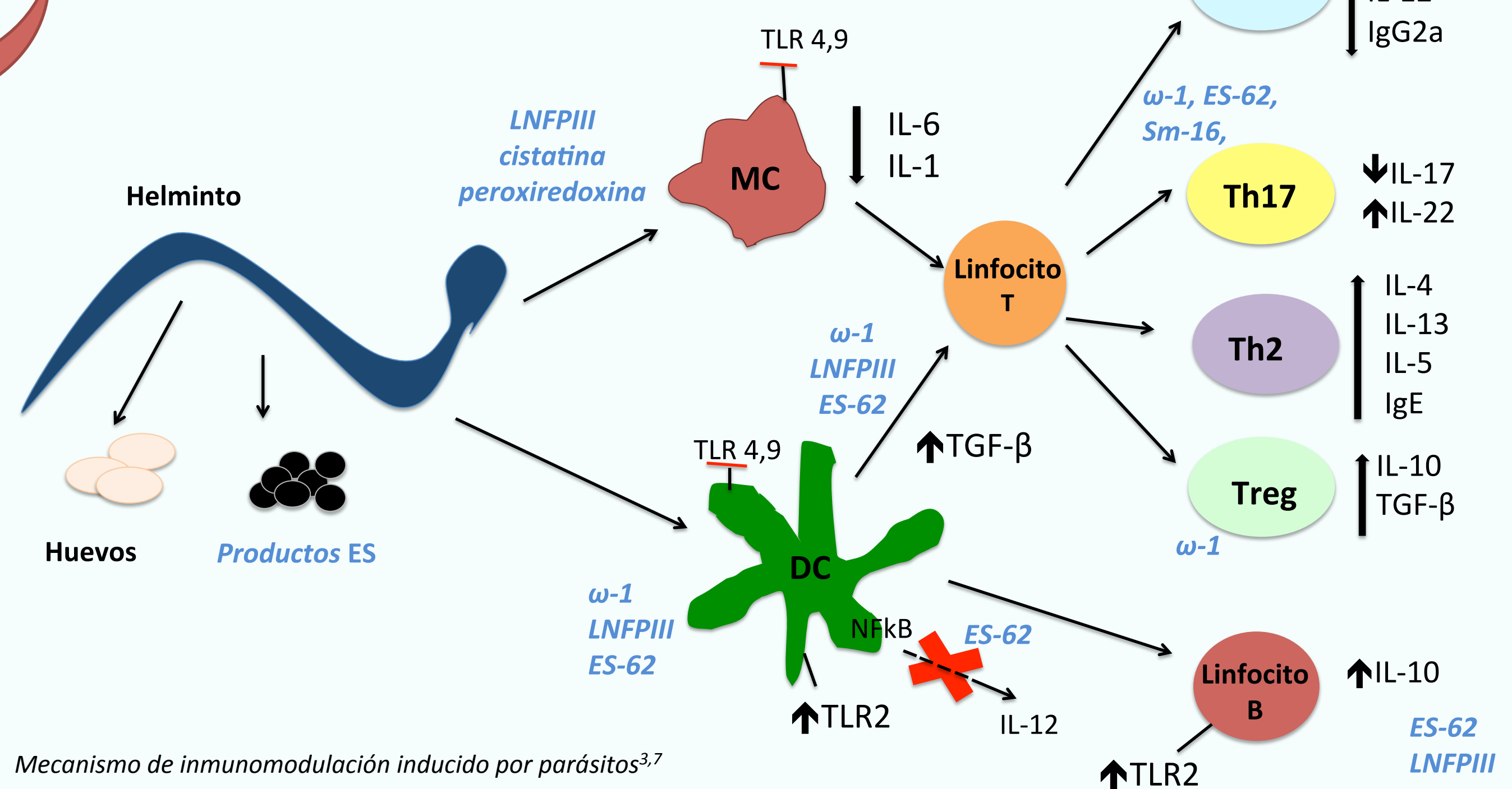


Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Diabetes mellitus tipo 1
Esclerosis múltiple

Terapia helmíntica

- Limitación producción
- Ética
- Respuesta impredecible
 - Parásito
 - Momento ciclo vital
 - Especie
 - Especificidad

Inmunomodulación



Mecanismo de inmunomodulación inducida por parásitos^{3,7}

Ensayos clínicos con helmintos realizados en humanos

Parásito	Pacientes	Resultado
Enfermedad de Crohn		
<i>T. suis</i> huevos 2500 (una dosis)	4 pacientes	75% Remisión, Tasa de recaída 66%
<i>T. suis</i> huevos 2.500 Cada 3 semanas x 24 semanas	29 pacientes	79,3% pacientes responden 72,4% remisión total. Seguro
50 Larvas de <i>Necator americanus</i>	9 pacientes	Pacientes con enfermedad activa mejoran; pacientes con enfermedad inactiva no muestran cambios significativos
Colitis ulcerosa		
<i>T. suis</i> huevos 2500 (una dosis)	3 pacientes	75% Remisión, Tasa de recaída 66%
<i>T. suis</i> huevos 2.500 Cada 2 semanas x 12 semanas	54 pacientes (30 TSO, 24 placebo)	43,3 % mejoran sintomatología frente a 16,7% placebo
Esclerosis Múltiple		
HINT 1 (23)		
<i>T. suis</i> huevos 2.500 TSO cada 2 semanas x 12 semanas	5 pacientes (EMRR)	Seguro. Reducción lesiones neurológicas y medidas clínicas e inmunológicas
TRIMS A (24)		
<i>T. suis</i> huevos 2.500 TSO cada 2 semanas x 12 semanas	10 pacientes (EMRR)	Seguro. No se muestra eficacia clínica, inmunológica ni mejoras en los datos de MRI
Charite (25)		
<i>T. suis</i> huevos 2500 TSO cada 2 semanas x 24 semanas	4 pacientes (EMSP)	Seguro. Resultados inmunológicos favorables
HINT: Helminth-induced immunomodulation therapy; Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR); Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP); MRI: imágenes por resonancia magnética		

Conclusiones

- ✓ Los mecanismos de inmunomodulación de los helmintos tienen efectos beneficiosos sobre el curso de algunas enfermedades autoinmunes
- ✓ Posibles efectos terapéuticos pero aún hay datos contradictorios
- ✓ Necesidad de más estudios con una población muestral mayor
- ✓ Estudios en modelos animales con moléculas derivadas de helmintos son esperanzadores
- ✓ Necesidad de desarrollo de productos derivados de helmintos para su uso terapéutico que permitan un mayor control en la eficacia y seguridad